

02.2010

SSPH Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

INPUT Study

Incidence de l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique après une embolie pulmonaire : l'étude INPUT

J.-D. Aubert

Sommaire

Réunion SSHP

La prochaine réunion des membres de la SSHP aura lieu le 28 octobre 2010 à Berne. Retenez cette date !

L'évolution « naturelle » de l'embolie pulmonaire aiguë

L'embolie pulmonaire est une affection fréquente, aux facteurs de risque bien identifiés et dont le diagnostic et la prise en charge a fait l'objet d'algorithmes décisionnels et de plans thérapeutiques largement validés. Dans l'immense majorité des cas l'embolie pulmonaire est progressivement recanalisée grâce au processus endogène de fibrinolyse et au bout de quelques semaines, pour autant que de nouveaux épisodes aient été prévenus par une anticoagulation adéquate, l'hémodynamique du lit vasculaire pulmonaire est normalisée. Si en phase aigüe l'embolie peut être la cause d'une surpression en amont du lit vasculaire pulmonaire, voire d'une défaillance cardiaque droite aiguë dans les cas les plus sévères, la pression pulmonaire se corrige progressivement pour aboutir à des valeurs normales au maximum 3 mois après l'événement. Un exemple spectaculaire et médiatique de ce processus a été apporté récemment par le marathonien suisse Viktor Röthlin, champion d'Europe en août 2010 alors qu'il avait été victime une année auparavant d'une embolie pulmonaire massive. En d'autres termes il n'est pas normal qu'un patient victime d'une embolie pulmonaire présente une dyspnée plus de 3 mois après l'épisode aigu.

Quand les mécanismes de recanalisation vasculaire ne fonctionnent pas

Pour des raisons encore peu claires certains patients présentent un processus de recanalisation vasculaire déficient. La persistance de thrombus organisés, associée à des anomalies endothéliales également dans des territoires préservés des emboles va aboutir à une hypertension pulmonaire progressive symptomatique. Les facteurs de risque de cette évolution défavorable ne sont que partiellement connus : status après splénectomie, hémopathie maligne, présence d'une dérivation ventriculo-atriale pour traiter une hydrocéphalie. Certaines données indiquent qu'une pression pulmonaire élevée lors de l'embolie serait également un facteur de risque. En revanche une thrombophilie n'est pas retrouvée plus fréquemment chez les patients qui vont développer une hypertension. Les données de la littérature donnent une incidence d'hypertension thrombo-embolique chronique (CTEPH) qui varie de 0.5 à 4 % après embolie pulmonaire. Pour compliquer la situation, un nombre significatif de patients avec CTEPH n'ont aucun épisode anamnestique d'embolie pulmonaire. Le pronostic de la CTEPH est médiocre avec une évolution assez similaire à celle de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. Il existe néanmoins un traitement curatif : l'endartériectomie chirurgicale (cf. cas clinique ci-dessous).

Les objectifs de l'étude multicentrique suisse INPUT

L'étude INPUT (Screening Study for Detection of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism) a pour objectif de mesurer l'incidence de CTEPH après embolie pulmonaire aiguë dans différents hôpitaux de Suisse. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et observationnelle avec deux ans de suivi par patient inclus. Les objectifs secondaires de l'étude sont de valider un algorithme de dépistage ainsi que de mieux préciser les facteurs de risque.

L'étude est conduite sous l'égide de la SSHP, avec un « unrestricted grant » de la compagnie Actelion, Suisse.

Plan de l'étude

Le déroulement de l'étude est schématisé dans le diagramme ci-dessous.

Il n'y a donc pas de modification thérapeutique dans la prise en charge du patient nouvellement diagnostiqué avec une embolie pulmonaire. Il est évidemment hors de question de pratiquer un cathétérisme droit chez tous ces patients, ni même une échocardiographie transthoracique. Une stratégie de dépistage séquentielle progressive sera appliquée : après consentement, le patient inclus dans l'étude est contacté par téléphone par l'investigateur 6, 12 et 24 mois après l'épisode aigu pour dépister une dyspnée d'apparition nouvelle. Ceci est fait de manière standardisée au moyen d'un questionnaire basé sur l'échelle NYHA. En cas de réponse positive le patient est convoqué ambulatoirement pour un examen clinique afin de confirmer la dyspnée et d'identifier une cause évidente, telle que asthme, insuffisance cardiaque gauche ou anémie. Si la dyspnée reste inexpliquée un échocardiogramme est alors réalisé, en appliquant les critères récemment mis à jour par la Société suisse de Cardiologie*. En cas de suspicion d'hypertension pulmonaire sur la base de cet examen, le patient est invité à subir un cathétérisme cardiaque droit, conformément aux directives internationales dans cette situation.

L'étude à débuté en 2009 et doit se terminer en 2013 avec une inclusion totale de 1000 patients. En parallèle il est prévu de déterminer sur la base du registre suisse de la SSHP le nombre de nouveaux cas de CTEPH répertoriés pendant cette période, notamment les patients qui n'auraient pas présentés d'embolie pulmonaire symptomatique au préalable.

Quels renseignements cette étude permettra-t-elle d'obtenir ?

D'une part, l'étude INPUT permettra de connaître en Suisse, l'incidence réelle de CTEPH après une embolie pulmonaire. Cette étude permettra également de valider une approche de dépistage pratique qui pourrait par la suite être appliquée en clinique. Il sera également possible, grâce au registre suisse d'hypertension pulmonaire d'évaluer le nombre de cas qui développent une CTEPH sans épisode thrombo-embolique aigu cliniquement identifiable. Enfin les facteurs de risque sur la base des renseignements cliniques, radiologiques et potentiellement de laboratoire devraient pouvoir être précisés.

Etat d'avancement

Au 6 août 2010, 198 patients avaient été inclus dans l'étude, sur un total de 500 candidats dépistés. Les motifs d'exclusion comprennent la présence d'une autre maladie respiratoire invalidante, de toute maladie sévère avec un pronostic de survie inférieur à 2 ans, ou la participation à d'autres études cliniques interventionnelles.

Quel impact pour mon patient ?

Si un de vos patients est inclus dans l'étude INPUT lors de son séjour à l'hôpital, il n'y aura pas de modification de vos prescriptions, notamment la nature et la durée de l'anticoagulation. En cas de convocation dans le centre investigateur en raison d'une dyspnée nouvelle vous serez informé du résultat des investigations et aurez la liberté de suivre ou non les propositions thérapeutiques faites à cette occasion. Au cas où dans l'intervalle vous diagnostiquez vous-même une CTEPH chez votre patient, les investigateurs vous seront reconnaissants de bien vouloir les en informer.

Patient with **acute PE** at the hospital (Radiology)

↓

PE patient **participates in study** (signed IC)

↓

Telephone Visits
Patient is questioned about dyspnea after 6, 12 and 24 months

↓ PH Symptoms, NYHA class II-IV → **Hospital Visit** — Workup according WHO/SSPH guidelines → ↓ **CTEPH** / → **No CTEPH**

↓ No PH, NYHA class I → **No CTEPH**

* Critères à télécharger : www.sgph.ch > Qui sommes-nous ? > Newsletter > SSPH Newsletter 02.2009 > Annexe : „Transthoracic echocardiography for the evaluation of pulmonary hypertension"

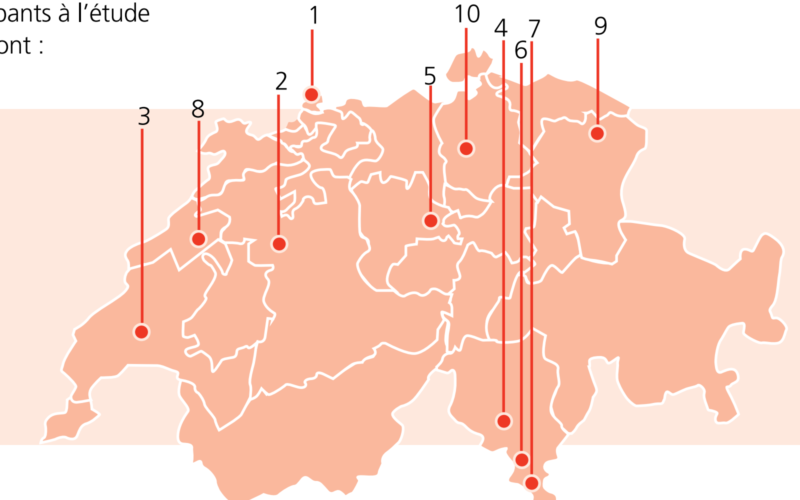
Comité scientifique et centres participants

Le comité scientifique de l'étude INPUT est constitué de :

- John-David Aubert, CHUV Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Andrea Azzola, Ospedale Regionale di Lugano
- Arnaud Perrier, HUG Hôpitaux Universitaires de Genève
- Daiana Stolz, Universitätsspital Basel
- Hans Stricker, Ospedale la Carità Locarno
- Claudia Tüller et Tobias Herren, Inselspital Bern
- Silvia Ulrich, Universitätsspital Zürich

Les centres participants à l'étude (état août 2010) sont :

1. Bâle
2. Berne
3. Lausanne
4. Locarno
5. Lucerne
6. Lugano
7. Mendrisio
8. Neuchâtel
9. St. Gall
10. Zurich



Etude de cas: Un cas d'hypertension thrombo-embolique chronique

Cette mère de famille de 47 ans, en bonne santé habituelle, présente depuis environ 2 mois une dyspnée d'effort associée à une asthénie inhabituelle. Il s'agit d'une personne sportive qui pratique régulièrement du jogging. La dyspnée est évaluée à un stade II selon NYHA.



Figure 1. CT scan thoracique avec injection de produit de contraste. On visualise un thrombus pariétal dans la partie antérolatérale de l'artère pulmonaire gauche. Par ailleurs le tronc de l'artère pulmonaire est agrandi à 31 mm.

Un examen clinique par son médecin praticien ne révèle pas de signe particulier. Cependant en raison d'une bronchite avec expectorations elle reçoit environ un mois après le début de la symptomatologie un traitement antibiotique d'une semaine. Les symptômes bronchitiques disparaissent mais la dyspnée persiste, en légère aggravation.

Devant la persistance de la symptomatologie, la patiente subit 2 mois après le début des symptômes un angio-CT scan thoracique. Cet examen révèle de multiples défauts de remplissage vasculaire au niveau lobaire et segmentaire (cf. figure 1). A relever que l'extension du scan aux membres inférieurs permet de visualiser une thrombose veineuse poplitée gauche.

Une échocardiographie transthoracique est alors réalisée et révèle les éléments suivants : Une dilatation importante du ventricule droit responsable d'un bombement du septum interventriculaire qui comprime le ventricule gauche. Le flux de régurgitation tricuspidien permet de calculer une pression artérielle pulmonaire systolique de 110 mmHg (norme < 40 mmHg). Il n'y a pas d'épanchement péricardique. Un bilan de thrombophilie est pratiqué et se révèle négatif. La patiente n'a aucun facteur de risque associé à la survenue d'une hypertension thrombo-embolique chronique (Tbl. 1).

La patiente est alors transférée en milieu universitaire pour suite de prise en charge. Une angiographie pulmonaire sélective avec un cathétérisme cardiaque droit sont réalisés. Ce dernier examen montre les valeurs suivantes :

- Pression Artérielle Pulmonaire s/d/m: 84/24 - 45 mmHg
- Pression d'occlusion de l'artère pulmonaire (Papo): 10 mmHg
- Pression de l'oreillete droite (OD): 10/4 mmHg
- Qc: 5 L/min
- IC: 2.9 L/min/m^2
- Résistance vasculaire pulmonaire (PVR): 7 UI (Wood)

Tableau 1 : Facteurs de risques présumés de la survenue d'une hypertension pulmonaire thrombo-embolique après une embolie pulmonaire
(compilation de plusieurs sources)

Facteurs de risque biologiques	Facteurs de risque cliniques
• Anti-corps anti-phospholipides • Défaut de fibrinolyse • Taux de lipoprotéine A • Taux de Plasminogen-activator inhibitor I (PAI-1) • Inflammation chronique	• Status post splénectomie • Shunt ventriculo-atrial (hydrocéphalie) • Embolie pulmonaire massive ? • Syndrome myéloprolifératif • PAP élevée lors de l'épisode aigu ?

En plus de l'anticoagulation par antivitamine K un essai « off-label » d'antagoniste de l'endothéline est débuté par du bosentan, après accord assécurologique. A ce moment la patiente présente une dyspnée même pour un effort modéré et doit interrompre son travail de comptable dans une fiduciaire.

L'évolution clinique est la suivante (Tbl. 2).

Tableau 2 : Evolution clinique avant l'intervention

Temps	T0	+ 2 mois	+ 6 mois
Dyspnée (NYHA) phospholipides	II	III	III
Test de marche 6 min	-	440 m	-
PAPs (écho)	110 mmHg	80 mmHg	80 mmHg
Traitement	-	bosentan	bosentan

Tableau 3 : Paramètres déterminant le succès de l'endartériectomie pour l'hypertension thrombo-embolique chronique
(adapté de Ph Dartevelle, Eur Resp J. 2004 et ESC/ERS guidelines 2009)

Facteurs de bon pronostic

- Lésions angiographiques proximales et lobaires
- Concordance entre la sévérité de l'http et l'étendue des amputations
- Résistances vasculaires pulmonaires < 15 UI
- Evénement thrombo-embolique identifié
- Centre avec équipe pluridisciplinaire expérimentée. > 20 interventions/an

Facteurs de risque

- Lésions uniquement segmentaires ou sous segmentaires
- Hypertension anormalement sévère avec amputations limitées
- Résistances vasculaires pulmonaires > 15 UI
- Absence d'événement thrombo-embolique aigu
- Dérivation ventriculaire à demeure
- Comorbidités : BPCO, syndrome myéloprolifératif
- Récidive après une première intervention

Devant l'évolution peu favorable, l'absence de contre-indication médicale, et avec le consentement informé de la patiente, celle-ci a été évaluée dans l'optique d'une endartériectomie chirurgicale. Celle-ci s'est avérée réalisable car la patiente remplissait la majorité des critères prédictifs de succès de l'intervention (Tbl. 3).

L'intervention a finalement eu lieu 8 mois après le début des symptômes et 6 mois après le diagnostic. Elle a consisté en une endartériectomie pulmonaire bilatérale sous circulation extracorporelle, hypothermie et 3 épisodes de 20 minutes chacun d'asystolie. L'évolution post-opératoire est favorable sans épisode d'ischémie-reperfusion cliniquement significatif. Elle peut quitter les soins intensifs à J4 et l'hôpital à J12 pour regagner son domicile. L'évolution clinique ambulatoire est la suivante (Tbl. 4).

La patiente a repris une activité professionnelle et sportive deux mois après l'intervention et suit une anticoagulation (INR 2-3) à vie. La légère hypertension résiduelle n'a pas été traitée.

L'essentiel en bref :

- Une dyspnée, de même qu'une hypertension artérielle pulmonaire ne sont pas « normales », deux mois après une embolie pulmonaire.
- Le traitement potentiellement curatif d'une hypertension thrombo-embolique chronique est l'endartériectomie chirurgicale.
- Seul un centre expert dans cette intervention est à même de prononcer une contre-indication au geste chirurgical (ESC/ERS guidelines).
- L'anticoagulation doit être poursuivie à vie chez ces malades.

Tableau 4

Temps	Pré-opératoire	J+7	J+90
NYHA	III	II	I
Test de marche 6 min	440 m	-	495 m
PAP systolique (écho)	80 mmHg	45 mmHg	45 mmHg

Rédaction : PD Dr O. Schoch, Pr Dr J.-D. Aubert, Pr Dr M. Beghetti, PD Dr G. Domenighetti, Pr Dr L. Nicod, Dr S. Oertle, PD Dr M. Schwerzmann, Dr D. Weilenmann ; **Responsable de la rédaction :** D. Prisi
Editeur : ***IMK*** Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle, tél : 061 271 35 51, fax : 061 271 33 38, sgph@imk.ch. Les noms de marque peuvent être protégés par le droit de protection des marques, même si cela n'est pas expressément précisé. Aucune garantie n'est donnée pour les indications sur la posologie et le mode d'emploi des médicaments. Avec aimable soutien, sans restriction, de l'entreprise Actelion.

ISSN 1661-9234



Auteur :
Pr Dr méd. John-David Aubert, Div. de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, john-david.aubert@chuv.ch